

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ELAINE KEIKO NAKADONARI**

**SÍNDROME DE DOWN: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO POR EXAME  
CITOGENÉTICO E FATORES RELACIONADOS À SUA OCORRÊNCIA**

**PARANAVAÍ**

**2014**

**ELAINE KEIKO NAKADONARI**

**SÍNDROME DE DOWN: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO POR EXAME  
CITOGENÉTICO E FATORES RELACIONADOS À SUA OCORRÊNCIA**

Monografia apresentada como requisito parcial  
à conclusão do Curso de Especialização em  
Genética para Professores do Ensino Médio,  
na modalidade de Ensino a Distância, da  
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr. Vanessa Kava-Cordeiro

**PARANAVAI**

**2014**

## **AGRADECIMENTOS**

Abrindo meu agradecimento com uma frase de uma personalidade importantíssima para a Genética e que eu tanto admiro, James Watson: "Pensávamos que o nosso futuro estava nas estrelas, hoje acreditamos que está nos nossos genes".

E é por isso que existe a necessidade de tanto aperfeiçoamento nos estudos da Genética, e assim, agradeço a Universidade Federal do Paraná – UFPR e Universidade Aberta do Brasil - UAB por realizarem esse curso de especialização para as cidades do interior, oportunizando a atualização dos profissionais das diversas áreas.

Agradeço aos tutores e professores. Obrigada pelo incentivo para reingressar e não desistir do curso.

Agradeço a Deus pelo dom da vida e da sabedoria, que pelo seu amor infinito me ilumina todos os dias para lutar pelos meus ideais com saúde, persistência e honestidade.

## RESUMO

A síndrome de Down é causada pela presença de três cromossomos 21 nas células do indivíduo, por este motivo também é denominada de trissomia do 21. Uma das causas conhecida é a não-disjunção cromossômica que está relacionada com a idade materna avançada, e pode influenciar em prole trissômica. O exame citogenético, além de possibilitar a confirmação da presença da trissomia, diagnostica qual a forma da síndrome que afeta o paciente, podendo ser: trissomia livre, quando há presença de três cromossomos 21 livres nas células do paciente (aproximadamente 95% dos casos); translocação cromossômica, geralmente proporcionada pela fusão entre os cromossomos 14 e 21 (aproximadamente 4% dos casos); mosaicism, quando existem uma linhagem normal e outra trissômica no mesmo indivíduo (aproximadamente 1% dos casos). O objetivo deste estudo foi discutir sobre os exames citogenéticos realizados em três alunos de uma instituição e outros cinco cariótipos de alunos que já os tinham feito e comparar os resultados com o conteúdo da literatura pertinente. Após vários procedimentos de preparação do material, os cromossomos metafásicos das células do paciente foram analisados numérica e estruturalmente em microscópio de luz para confirmação do diagnóstico e da forma da síndrome de Down. Apesar dos poucos exames analisados, foi confirmada a predominância da trissomia livre, citada na literatura como a mais frequente, sendo a prole trissômica com provável influência da idade materna avançada e as baixas incidências de translocação cromossômica e mosaicism, a única translocação encontrada foi entre os cromossomos 14 e 21 em prole de mãe jovem, confirmando assim, os descritos da literatura.

**Palavras-chave:** síndrome de Down. Trissomia. Não-disjunção.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	6
1.2 OBJETIVOS .....	6
1.2.1 Objetivo Geral .....	6
1.2.2 Objetivos Específicos .....	7
1.3 METODOLOGIA.....	7
1.3.1 Seleção de pacientes .....	7
1.3.2 Estudo Cromossômico .....	7
<b>1.3.2.1 Coleta de material.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.2.2 Meio de cultura .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.2.3 Procedimento.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.2.4 Coloração do material pela técnica de bandeamento GTG .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.2.5 Análise dos cromossomos.....</b>	<b>9</b>
<b>2 FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN .....</b>	<b>9</b>
2.1 TRISSOMIA LIVRE .....	9
2.2 TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA.....	10
2.3 MOSAICISMO .....	11
<b>3 CONTRIBUIÇÃO PARENTAL .....</b>	<b>11</b>
<b>4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO .....</b>	<b>12</b>
<b>5 EXAME CITOGENÉTICO - CARIÓTIPO .....</b>	<b>14</b>
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
6.1 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	17
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>17</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>19</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Moreira *et al.* (2000) citaram em sua obra que há mais de um século John Langdon Down reconheceu a síndrome de Down como uma condição genética, sendo uma das causas mais frequentes de deficiência mental, compreendendo cerca de 18% do total de deficientes mentais em instituições especializadas.

A síndrome de Down foi designada por Figueiredo *et al.* (2012) como uma cromossomopatia que apresenta quadro clínico de desequilíbrio dos cromossomos, é um excesso de material genético do cromossomo 21 excedente devido a não-disjunção cromossômica que pode apresentar-se sob as formas: trissomia livre, translocação cromossômica e mosaicismos, tendo como frequência estimada 1/700 nascimentos.

A aneuploidia, isto é, um número anormal de cromossomos resultante de um exemplar extra ou inexistente, é a anormalidade cromossômica clinicamente significativa. A existência de um cromossomo autossômico adicional, denominada de trissomia, é a aneuploidia mais frequente. O tipo mais comum e viável de aneuploidia humana é a síndrome de Down ou trissomia do 21 resultante da não-disjunção meiótica do par cromossômico 21 que pode ocorrer nas meioses I ou II, conforme foi citado por Thompson *et al.* (1993). Vasconcelos *et al.* (2007) confirmam através de seus estudos que a aberração numérica mais frequente é a síndrome de Down.

Como descreveram Moreira e Gusmão (2002), a síndrome de Down é condicionada pela presença de um cromossomo 21 adicional (trissomia) nas células de seu portador e ocorre como trissomia livre em cerca de 95% dos casos. Nesse distúrbio podem ser também observadas outras formas de trissomia que podem ocorrer como mosaicismos onde há presença de células normais e células com trissomia do 21 incidindo em 1% a 2% dos portadores, e translocações, que ocorrem geralmente entre os cromossomos 14 e 21, em cerca de 3% a 4% dos casos. Na maioria das vezes, o distúrbio cromossômico gerado por translocação deve-se à mutação *de novo*, sem chances maiores de recorrência na família.

Nakadonari e Assunção (2006), em seu trabalho descreveram que estudos evidenciam a estreita relação que a prole com síndrome de Down tem com a idade materna avançada. Assim como, Figueiredo *et al.* (2012) relatam que essa trissomia

ocorre ainda na formação fetal por um acidente genético, onde a idade materna avançada é um fator que está ligado ao seu aparecimento e uma mulher mais velha apresenta maior probabilidade de gerar uma criança portadora da síndrome, tendo como base a “Teoria do Ovócito Velho”. Como descrito por Strachan e Read (2002), quando ocorre a não-disjunção durante a meiose é formado um gameta com 24 cromossomos, o qual, após fertilização por um gameta normal, resulta em um zigoto trissômico.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Três alunos com síndrome de Down de uma instituição pública que não tinham condições financeiras para fazer o exame citogenético ainda não haviam sido diagnosticados geneticamente, apenas foram avaliados clinicamente, porém, não se sabia qual a forma da síndrome de Down que os acometia, então foram selecionados para realização do exame citogenético e aconselhamento genético.

No trabalho de Vasconcelos *et al.* (2007) é citada a importância do exame citogenético para o diagnóstico de malformações, e para que o aconselhamento genético seja adequado para atender aos pacientes e suas famílias.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi discutir sobre os exames citogenéticos realizados em três alunos de uma instituição e outros cinco cariótipos de alunos que já os tinham feito e comparar os resultados com o conteúdo da literatura pertinente, além de realizar o aconselhamento genético da família. Após o término de um curso de graduação, a autora deste trabalho realizou os três exames citogenéticos durante um estágio numa Universidade Pública do Estado do Paraná e os resultados estão sendo divulgados no presente trabalho.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- a) Pesquisar informações relevantes sobre a síndrome de Down e suas formas de apresentação;
- b) Relatar sobre fatores que influenciam e propiciam o surgimento da trissomia do cromossomo 21;
- c) Comparar cariótipos de indivíduos com e sem a síndrome de Down;
- d) Descrever a metodologia de um exame citogenético.
- e) Demonstrar a importância do aconselhamento genético.

## **1.3 METODOLOGIA**

### **1.3.1 Seleção de pacientes**

Foram selecionados três pacientes de uma instituição com o requisito de não possuírem condições financeiras para realizarem o exame de cariótipo. Todos os pacientes já tinham sido diagnosticados clinicamente como portadores da síndrome de Down sem repetição na família. Esta etapa do trabalho foi realizada anteriormente, ao término do curso de graduação quando foi feito um estágio numa Universidade Pública do Estado do Paraná.

### **1.3.2 Estudo Cromossômico**

Os estudos cromossômicos dos três pacientes selecionados foram realizados através da análise das metáfases obtidas por cultura de linfócitos de sangue venoso periférico, seguindo as instruções de Beiguelman (1993) com pequenas adaptações.

#### **1.3.2.1 Coleta de material**

O material coletado para a realização do exame de cariótipo foi o sangue venoso periférico. A coleta foi feita com seringa descartável de 10 mL e agulha 25x7,



anteriormente ao sangue foi aspirada uma gota de heparina de maneira asséptica, e coletados 8 mL de sangue venoso periférico. O material foi homogeneizado e a seringa descansou com a agulha voltada para cima até ocorrer a sedimentação em temperatura ambiente.

#### 1.3.2.2 Meio de cultura

O meio de cultura líquido utilizado foi RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*)-1640-sem ácido fólico 8,0 mL acrescido de 1,5 ml de soro fetal bovino (15%), 0,4 mL de fitohemaglutinina (4%) e 0,1 mL de L-glutamina 200mM (1%).

#### 1.3.2.3 Procedimento

Para essa etapa a agulha da seringa foi curvada e através de movimentos semicirculares os linfócitos foram suspensos e algumas gotas foram descartadas. Para cada 10 mL de meio de cultura completo foram adicionadas 20 gotas de plasma com linfócitos e fez-se a homogeneização. O material foi levado para a estufa à temperatura de 37° C totalizando 72 horas, sendo homogeneizado a cada 24 horas. Ao completar 71 horas adicionou-se uma gota de pipeta de 1 mL de colchicina (0,016%) retornando à estufa por mais uma hora. Ao atingir 72 horas iniciou-se o processo de preparação das lâminas para posterior análise. O material foi transferido para tubos cônicos e centrifugado a 800 rpm por 7 minutos, o sobrenadante foi desprezado, fez-se a hipotonização com KCl 0,068 M a 37°C e homogeneizou-se com pipeta, a seguir foi levado à estufa por mais 20 minutos. Após o descanso foi fixado com 10 mL de solução 3:1 (três partes de metanol para uma parte de ácido acético) e iniciaram-se mais três ciclos de centrifugação até a obtenção do material desejado. Pingou-se três gotas do material em lâminas lavadas e mantidas em água destilada gelada, após este procedimento a secagem realizou-se ao ar. As lâminas preparadas foram mantidas durante uma semana em estufa a 23°C antes do procedimento de coloração.

#### 1.3.2.4 Coloração do material pela técnica de bandeamento GTG

A hidrólise do material foi feita com 2XSSC (solução salina citrato concentrada duas vezes) a 60° C por 15 minutos e interrompida em água destilada, a secagem foi feita com ventilador no ar frio. Nova hidrólise ocorreu em solução de tripsina 0,1% com tampão fosfato Sorensen (pH 6,8) em banho-maria a 37° C, a lâmina foi mergulhada nessa solução por 10 segundos, esta hidrólise foi interrompida mergulhando-se a lâmina em água destilada e foi depositada em suporte para lâmina sendo coberta por um filme de solução de corante Giemsa a 2% (1 mL de corante para 50 mL de solução tampão fosfato Sorensen) por 5 minutos. Após este tempo a lâmina foi lavada em água corrente e colocada para secar em ar morno ao ventilador.

#### 1.3.2.5 Análise dos cromossomos

Os cromossomos de no mínimo 11 células metafásicas de sangue venoso periférico, de cada paciente, foram analisados ao microscópio de luz, desenhados no papel, identificados aos pares, permitindo a confirmação da presença de três cromossomos 21 para diagnosticar citogeneticamente a síndrome de Down e qual a sua forma de apresentação, ou outras anomalias numéricas ou estruturais.

## 2 FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA SÍNDROME DE DOWN

### 2.1 TRISSOMIA LIVRE

Thompson *et al.* (1993) relataram que a síndrome de Down, causada por trissomia livre do cromossomo 21, é sem dúvida o distúrbio cromossômico que mais ocorre, portanto é o mais conhecido e a causa genética mais encontrada de retardamento mental moderado. Na população geral, aproximadamente uma em 800 crianças nasce com a síndrome de Down, e entre nativas ou fetos de mães com a idade acima de 35 anos a incidência é muito maior. Conforme Gardner e Snustad

(1986), estima-se que a incidência é consideravelmente maior durante a concepção atingindo 7,3 em 1.000, sendo a diferença referente à perda fetal por aborto espontâneo.

Segundo Moreira e Gusmão (2002), a síndrome de Down ocorre como trissomia livre (não-disjunção cromossômica) em 95% dos casos, e como relataram Hassold e Hunt (2001), essa trissomia ocorre quando os cromossomos homólogos não se separam durante a meiose I, ou quando as cromátides irmãs não se separam durante a meiose II. Vogel e Motulsky (2000) explicaram que os cromossomos homólogos que normalmente deveriam se separar durante a meiose I permanecem juntos e são transportados para um dos polos que irão originar as células haplóides. Os motivos exatos desse processo errôneo ainda não estão bem esclarecidos, mas nos humanos o cromossomo 21 corre um risco maior de estar envolvido neste mecanismo associado à idade materna avançada.

Em uma pesquisa realizada na Espanha por Centeno Malfaz *et al.* (2001), constatou-se que realmente a trissomia livre é a mais frequente, pois dos 59 estudos citogenéticos realizados, 51 se apresentaram como trissomia livre. Da mesma forma ocorreu com Figueiredo *et al.* (2012) que concluiu sua pesquisa com 90,9 dos pacientes diagnosticados com trissomia livre, 6,07% com translocação e 3,03% com mosaicismo.

## 2.2 TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA

Segundo Moreira e Gusmão (2002), entre 3% a 4% dos portadores da Síndrome de Down são translocados.

Na translocação robertsoniana ocorre uma fusão entre dois cromossomos acrocêntricos em seus centrômeros, sendo perdidos os dois braços curtos, conforme foi descrito por Fraser e Nora (1988). Como citaram Vogel e Motulsky (2000), a fusão cêntrica (translocação robertsoniana) é o tipo mais frequente de rearranjo cromossômico nas populações humanas e é resultado da fusão dos centrômeros do braço longo do cromossomo 21 e o outro dos grupos D ou G.

Mckusick (1971) relatou em sua obra que geralmente a mãe é portadora de uma translocação equilibrada em concordância com Vogel e Motulsky (2000).

## 2.3 MOSAICISMO

Os mosaicos representam de 1% a 2% dos portadores de síndrome de Down, conforme Moreira e Gusmão (2002).

Como descrito por Fraser e Nora (1988), o paciente com mosaicismo possui linhagens de células normais e células trissômicas, podendo o portador aparentar características clássicas da síndrome de Down ou aparência normal. Nos casos de mosaicismo, os pacientes têm uma faixa mais ampla de desenvolvimento físico e intelectual em comparação com os portadores de trissomia livre ou translocação cromossômica.

Relataram Vogel e Motulsky (2000), que um mosaico pode ser resultado de um zigoto normal, devido a não-disjunção ocorrer em uma clivagem inicial (exceto na primeira), ou de um zigoto trissômico, onde o cromossomo extra seria perdido por retardo anafásico, ou a não-disjunção pode ocorrer em uma célula somática.

O mosaicismo pode estar relacionado com a pouca idade da mãe, como foi citado por Fraser e Nora (1988), através da pesquisa que realizaram.

## 3 CONTRIBUIÇÃO PARENTAL

Hassold e Hunt (2001) mencionaram que a associação entre o aumento da idade materna e geração de prole com síndrome de Down já era conhecida em 1933, mais de 25 anos antes que fosse determinado que a síndrome de Down era causada por trissomia do 21. Entre mulheres jovens com menos de 25 anos, aproximadamente 2% de toda gravidez clinicamente reconhecida é trissômica, mas entre mulheres acima de 40 anos este valor aproxima-se de 35%. Apesar da importância dessa relação, sabe-se muito pouco sobre a base do efeito da idade materna.

Estudos realizados por Freeman *et al.* (2000) demonstraram que mulheres que tinham um número reduzido de ovócitos por algumas razões, como retirada cirúrgica de um ovário (ou parte dele) ou anomalia congênita, poderiam ter um risco maior para uma concepção com trissomia do 21. Por esta razão, sugeriu-se que o

estado fisiológico dos ovários pode ser um fator chave em não-disjunção meiótica materna.

Os resultados obtidos nas análises de Orr-Weaver (1996) evidenciaram que a não-disjunção dos cromossomos ocorre com uma alta frequência e uma segregação aberrante pode ocorrer em até 10% das meioses femininas, e esses níveis aumentam drasticamente em mães acima de 35 anos. Segundo Burns e Bottino (1991) a não-disjunção dos cromossomos pode ter referência com a destruição das fibras ou do centrômero.

A alta porcentagem dos casos de trissomia do 21, nos quais o gameta anormal originou-se durante a meiose I materna, está implícita a relação com a idade materna avançada e uma possibilidade óbvia é o modelo do “ovócito velho”, isto é, quanto mais antigo o ovócito, maior a chance dos cromossomos não se segregarem corretamente. A contribuição paterna corresponde a 5% dos eventos não-disjuncionais, enquanto 95% provém da mãe, como foi escrito por Thompson *et al.* (1993). Como explicaram Jorde *et al.* (2000), cerca de 75% destas não-disjunções maternas ocorrem durante a meiose I, e o restante durante a meiose II.

Nos estudos de Hassold e Sherman (2000), os casos categorizados por estágio de origem (meiose I ou meiose II) e idade materna ( $< 35$  ou  $\geq 35$  anos), foi observada uma associação significativa entre fumar e não-disjunção cromossômica nas mulheres mais jovens, com o efeito sendo limitado aos casos na meiose II.

Kazaura e Lie (2002) obtiveram uma base adicional para a especulação sobre o efeito da idade paterna em prole trissômica, é a possível acumulação das mutações durante repetidas replicações de células tronco durante a espermatogênese e indicaram que outros estudos mostraram um aumento no risco de síndrome de Down entre pais com idade  $\geq 55$  anos.

#### **4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

A família de um portador pode ter melhor esclarecimento de suas dúvidas buscando o aconselhamento genético. De acordo com Castelão *et al.* (2003), apesar de não haver cura para a síndrome de Down a qualidade de vida dessas pessoas tem melhorado consideravelmente.

Segundo Pasternak (2002), a presença de um cromossomo 21 extra em um zigoto pode levar, em alguns casos, ao seu desenvolvimento pleno.

Estudos realizados na Austrália por Glasson *et al.* (2002), indicaram que a sobrevivência desses indivíduos aumentou nos últimos cinquenta anos devido aos avanços nas cirurgias cardíacas e na área da saúde como um todo e a expectativa de vida está se aproximando da população em geral.

Confirmando o aumento da expectativa de vida, Soares *et al.* (2009) estudaram o assunto e constataram que através do desenvolvimento de tratamentos, terapias e diversas formas de estimulação para o portador da síndrome de Down houve um melhor desenvolvimento motor propiciando a atuação social, bem como o aumento na expectativa de vida ultrapassando os 50 ou 60 anos, dada a melhoria na área da saúde, sendo que na década de 20 a expectativa era de 9 a 10 anos, passou a 40 e vem aumentando.

Esses avanços na medicina são imprescindíveis, pois como foi descrito por Fraser e Nora (1988), a metade dos pacientes com trissomia do 21 tem malformações cardíacas congênitas que podem causar a morte antes dos cinco anos de idade.

Quanto à reprodução das pessoas portadoras dessa síndrome, verificou-se no relato de Moreira e Gusmão (2002) que quando o casal é formado por pessoa com trissomia do 21 e outra sem o distúrbio, há 50% de chances dos filhos nascerem sem trissomia, esse percentual é reduzido para 25% quando ambos são portadores e há um aumento de risco de aborto devido a possibilidade de tetrassomia. Segundo Griffiths *et al.* (2002), as mulheres portadoras da síndrome de Down podem ser férteis e gerar prole normal ou trissômica, quanto aos homens, Moreira e Gusmão (2002) escreveram que a fertilidade é mais reduzida.

Existem múltiplos fenótipos que constituem a síndrome de Down incluindo: retardo mental, face larga e achatada, olhos com pregas epicânticas, baixa estatura, mãos curtas com sulco único no meio e língua grande e sulcada, essas foram algumas características mencionadas por Griffiths *et al.* (2002), e em 100% dos casos ocorre hipotonia neonatal, segundo Moreira *et al.* (2000). Conforme Burns e Bottino (1991) existem cerca de 50 características físicas exibidas pelas crianças com síndrome de Down logo após o nascimento.

Alguns exames para diagnóstico pré-natal detectam um feto com síndrome de Down, alguns foram citados na obra de Borges-Osório e Robinson (2001): teste triplo para medir o nível de marcadores bioquímicos do soro materno; ultra sonografia é uma técnica não invasiva que detecta anomalias anatômicas; amniocentese é uma técnica que utiliza o líquido amniótico para análise citológica; amostragem por vilosidades coriônicas é uma técnica alternativa, na qual são estudadas pequenas quantidades de tecido coriônico.

Thompson *et al.* (1993) relataram que o risco de recorrência da trissomia do 21 ou alguma outra trissomia autossômica, após o nascimento de uma criança afetada numa família, é de cerca de 1%. Para mães abaixo dos 30 anos de idade, o risco é de 1,4%, e para as mães mais velhas, é igual ao risco relacionado à idade; ou seja, há um aumento do risco para as mães jovens, mas apenas o risco relacionado à idade para as mães mais velhas. Não se conhece a razão do risco aumentado para as mães jovens.

Cunha *et al.* (2010) estudaram o impacto que a notícia da síndrome de Down causa nos pais e concluíram que os profissionais que vão comunicar a notícia do diagnóstico devem se preocupar com o preparo para este momento, pois deve ser o menos traumático possível para que a família possa superar e contribuir para o desenvolvimento da criança.

A síndrome de Down, nos dias atuais deve ser tida como uma diversidade e não como uma doença, assim, o portador precisa de um atendimento multidisciplinar para ter uma boa qualidade de vida, conforme citado por Figueiredo *et al.* (2012).

## **5 EXAME CITOGENÉTICO - CARIÓTIPO**

O exame citogenético é realizado através de vários procedimentos laboratoriais que proporcionam a preparação de lâminas com material para ser analisado ao microscópio de luz para a montagem do cariótipo. Os cromossomos metafásicos ficam expostos de forma propícia para serem analisados quanto à presença de aberrações numéricas ou estruturais.

O cariótipo é a disposição dos cromossomos de forma adequada para que possam ser analisados, explicação de Fraser e Nora (1998).

Como descrito por Pasternak (2002), uma pessoa normal é representada com o cariótipo 46,XX, quando mulher ou 46,XY quando homem. Na ocorrência da síndrome de Down por trissomia livre, uma mulher com um cromossomo 21 extra é designada pelo código 47,XX,+21 e no homem, esta simbologia é 47,XY, +21, evidenciando, assim, o cromossomo 21 extra.

A nomenclatura para um paciente masculino com síndrome de Down por translocação 14/21 é 46, XY, -14 +t (14q 21q), representando o cromossomo 14 que está ausente e a translocação entre os braços longos dos cromossomos 14 e 21, conforme Fraser e Nora (1988).

Na pesquisa realizada por Quintana Aguilar *et al.* (1999), a designação do cariótipo de um mosaico masculino foi 46,XY/47,XY,+21, mostrando a linhagem celular normal e a linhagem trissômica, respectivamente.

Em seu trabalho, Mikami (1997), relatou que o diagnóstico clínico da síndrome de Down não apresenta, normalmente, nenhuma dificuldade, portanto, a cariotipagem é indicada para confirmar e fornecer mais dados para o aconselhamento genético.

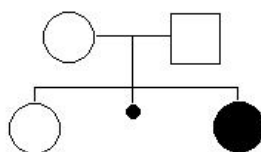
## 6 RESULTADOS

### **Paciente 01** (sexo feminino; 4 meses de idade)

O pai tinha 43 anos na época da concepção e a mãe da paciente, após fazer tratamento para engravidar, teve um aborto e aos 42 anos engravidou desta paciente.

O exame de cariótipo não foi concluído, pois não houve proliferação suficiente das células no meio de cultura. A paciente não compareceu para uma nova coleta de material.

Heredograma:



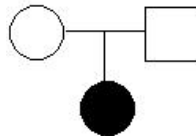


**Paciente 02** (sexo feminino; 4 anos de idade)

A paciente é filha única de pais jovens, mãe 20 anos e pai 23 anos na época da concepção.

Foram analisadas 11 células metafásicas de linfócitos de sangue venoso periférico, após coloração por bandeamento GTG, o resultado do exame de cariótipo, **46,XX,-14+t(14q;21q)**, confirmou que o quadro clínico apresentado pela paciente foi decorrente de síndrome de Down por **translocação cromossômica**. Essa translocação pode ter ocorrido da forma herdada ou *de novo*. Portanto, aconselhou-se que os pais realizassem seus respectivos exames de cariótipo e foram alertados do risco de recorrência caso um deles seja portador de uma translocação balanceada.

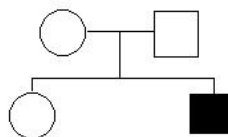
Heredograma:

**Paciente 03** (sexo masculino; 7 meses de idade)

Na época da concepção o pai tinha 45 anos e a mãe 40 anos.

Foram analisadas 19 células de linfócitos de sangue venoso periférico e o resultado do exame de cariótipo, **47,XY,+21**, confirmou que o quadro clínico apresentado pelo paciente foi decorrente de síndrome de Down por **trissomia livre**.

Heredograma:



Dos 26 alunos da instituição diagnosticados clinicamente como portadores da síndrome de Down, apenas sete, incluindo os realizados durante este estudo, tinham o exame citogenético.

Todos os que já tinham o cariótipo foram diagnosticados como portadores da síndrome de Down por **trissomia livre**, portanto são **47,XX,+21** ou **47,XY,+21**.

## 6.1 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O exame citogenético da paciente 01 não pode ser concluído, pois não houve crescimento celular suficiente no meio de cultura. Foi chamada para uma nova coleta, mas não compareceu. Entretanto, a mãe teve sua gestação aos 42 anos, o que indica que este fato pode ter influenciado na presença da trissomia do 21. Meses depois a paciente sofreu uma intervenção cirúrgica na tentativa de curar uma cardiopatia, mas não resistiu vindo a óbito na mesa de cirurgia. Este fato vem a confirmar a literatura como relatam Fraser e Nora (1998) sobre a morte de alguns pacientes com cardiopatia congênita antes dos 5 anos.

A paciente 02, gerada por pais jovens, é portadora de translocação cromossômica 14/21. Não foi possível identificar se esta translocação foi herdada ou ocorreu *de novo*, pois os seus pais não estavam no Brasil para a realização dos seus respectivos exames citogenéticos. Dados da literatura, como descrito por Fraser e Nora (1988), apontam como suspeita de translocação herdada quando a gestante é jovem. No entanto, foi solicitado para a família que informassem os pais e, principalmente, alertá-los para realizarem seus cariótipos, pois o portador balanceado de uma translocação poderá comprometer a prole futura.

O paciente 03 foi gerado em mãe com idade avançada, 40 anos, o que indica o risco maior de prole trissômica apresentando a trissomia livre do cromossomo 21.

Os cariótipos dos demais pacientes da instituição foram analisados e a presença da trissomia livre ocorreu em todos, evidenciando a sua dominância na ocorrência da síndrome de Down.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ressaltar a relevância do exame citogenético nos casos de portadores de translocação cromossômica para que estes sejam atendidos por um aconselhamento genético específico devido ao risco de recorrência de prole trissômica para o cromossomo 21. Considerando-se os resultados da pequena amostra dos exames que foram relatados neste trabalho, pode-se comprovar que a trissomia livre do cromossomo 21 é a forma mais comum da síndrome de Down, e

que a idade materna avançada sugere a prole com síndrome de Down. Estes resultados estão de acordo com os dados obtidos na literatura.

## REFERÊNCIAS

- BEIGUELMAN, B. Citogenética humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. 328p.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. Genética humana. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 459p.
- BURNS, G. W.; BOTTINO, P. J. Genética. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 381p.
- CASTELÃO, T. B.; SCHIAVO, M. R.; JURBERG, P. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. *Rev. Saúde Pública*, 37(1):32-9, 2003.
- CENTENO MALFAZ, F. et al. Cromossomopatías en recién nacidos malformados. *An Esp Pediatr*, 54:582-587, 2001.
- CUNHA, A. M. F. V.; BLASCOVI-ASSIS, S. M.; FIAMENGHI JR, G. A. Impacto da notícia da síndrome de Down para os pais: histórias de vida. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, Mar. 2010.
- FIGUEIREDO, A. E. C. da; et al. Síndrome de Down: aspectos citogenéticos, clínicos epidemiológicos. *Rev. para. med*, 26(3), jul.-set. 2012
- FREEMAN, S. B. et al. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 66:1680-1683, 2000.
- FRASER, F.C.; NORA, J. J. Genética humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 262p.
- GARDNER, E. J.; SNUSTAD, D. P. Genética. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 497p.
- GLASSONN, E. J. The changing survival profile of people with Down syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*, 62:390-393, 2002.
- GRIFFITHS, A. J. F. et al. Introdução à genética. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 794p.
- HASSOLD, T.; HUNT, P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nature Genetics*, 2:280-291, 2001.
- HASSOLD, T.; SHERMAN, S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet*, 57:95-100, 2000.
- JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; WHITE, R. L. Genética médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 297p.
- KAZAURA, M. R.; LIE, R. T. Down's syndrome and paternal age in Noruega. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 16:314-319, 2002.
- MCKUSICK, V. A. Genética humana. São Paulo: Polígono e USP, 1971. 260p.
- MIKAMI, L. R. *Pesquisa do sítio frágil do cromossomo X em portadores da síndrome de down*. 1997.32f. Monografia (Graduação em Biologia), Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 1997.
- MOREIRA, L. M. A.; EL-HANI, C. N.; GUSMÃO, F.A.F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Rev. Bras. Psiquiatria.*,

22(2):96-9, 2000.

MOREIRA, L. M. A.; GUSMÃO, F. A. F. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. *Rev. Bras. Psiquiatria*, 24(2):94-99, 2002.

NAKADONARI, E. K.; SOARES, A. A. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *Arq. Mudi*, 10(2):5-9, 2006.

ORR-WEAVER, T. Meiotic nondisjunction does the two-step. *Nature genetics*, 14:374-376, 1996.

PASTERNAK, J. J. Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias. Barueri: Manole, 2002. 512p.

QUINTANA AGUILAR, J. et al. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético em las provincias occidentales de Cuba, 1984-1998. *Rev Cub Genética Humana*, 1(3), 1999.

SOARES, F. A.; E LARA, M. D. Á.; KOWALSKI, M. A longevidade na Síndrome de Down. *FIEP Bulletin On-line*, 79(1), 2009.

STRACHAN, T.; READ, A. P. Genética molecular humana. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. 576p.

THOMPSON, M. W.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Genética médica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 339p.

VASCONCELOS, B.; et al. Anormalidades cromossômicas nos pacientes atendidos em serviço de genética. *Pediatrics* (São Paulo);29(1):26-32, 2007.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A. G. Genética humana. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 684p.